

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

CLERC Gérard, Edouard

né le 18 Août 1935, à Courseulles-sur-Mer (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le.....19.....

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA STRUCTURE ET
DU ROLE DES NEUROPEPTIDES
EN PHYSIOLOGIE CÉRÉBRALE**

Président : Monsieur MALMEJAC, Professeur

Editeur

L. S.

28 - ÉPERNON

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

CLERC Gérard, Edouard

né le 18 Août 1935, à Courseulles-sur-Mer (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le 19

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA STRUCTURE ET
DU ROLE DES NEUROPEPTIDES
EN PHYSIOLOGIE CÉRÉBRALE**

Président: Monsieur MALMEJAC, Professeur

Editeur

L. S.

28 - ÉPERNON



15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bullard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR. } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR. } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques.	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique.	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie.	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire.	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale.	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
Thérapeutique
Thérapeutique appliquée

MM.
N...
LAMOTTE (M.)
N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie
Anatomie anthropologique
Anatomie pathologique
Bactériologie
Biochimie médicale
Biologie médicale
Parasitologie
Pathologie expérimentale
Physiologie

Physique médicale

Radiologie médicale

CABROL (Ch.)
OLIVIER (G.)
NEZELOF (Ch.)
BARBIER (P.)
DREYFUS (J.-Cl.)
BOURLIÈRE (F.)
LARIVIÈRE (M.)
LOEPER (J.)
{ DEJOURS (P.)
SCHERRER (J.)
{ KELLERSHOHN (L.)
GOUGEROT (L.)
ROUCAYROL (J.-Cl.)
TUBIANA (M.)
FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)
Clinique cardiologique (Broussais)
— — (Bouicaut)

Cliniques chirurgicales
 Beaujon
 —
 Cochin
 Hôtel-Dieu
 Saint-Antoine
 Salpêtrière
 Tenon

Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)
 — — — (Foch)
 — — — (Beaujon)

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)
Clinique endocrinologique (Pitié)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)
Clinique des maladies du sang (Broussais)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)

Cliniques médicales
 Bicêtre
 Broussais
 Cochin
 Hôtel-Dieu
 Pitié
 Saint-Antoine
 Saint-Antoine
 Saint-Antoine

MM.
DENOIX P.
REDON (H.)
SOULIÉ (P.)
LENÈGRE (J.)
LORTAT-JACOB (J.-L.)
BAUMANN (J.)
LEGER (L.)
PATEL (J.)
GOSSET (J.)
SICARD (A.)
OLIVIER (Cl.)
MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
PADOVANI (P.)
CAUCHOIX (J.)
FÈVRE (M.)
DUBOST (Ch.)
MATHEY (J.)
DUPERRAT (F.)
DECOURT (J.)
LAMY (M.)
HUGUIER (J.)
DEGOS (R.)
TURPIN (R.)
MOLLARET (P.)
DELAY (J.)
BERNARD (J.)
CASTAIGNE (P.)
DEPARIS (M.)
MILLIEZ (P.)
N...
BARIÉTY (M.)
DREYFUS (G.)
CONTE (M.)
KOURILSKY (R.)
BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	{ Baudelocque
	{ Saint-Antoine
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	MERGER (R.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	VARANGOT (J.)
— — — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	BREGEAT (P.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	THIEFFRY (S.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	BROUET (G.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	SÈZE (S. de)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	ROUX (M.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	LEMAIRE (A.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	JUDET (R.)
— — — (Necker)	ABOULKER (P.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	COUVELAIRE (R.)
Sémiologie médicale (A. Chantin)	LAPLANE (R.)
— — — (Lariboisière)	DOMART (A.)
— — — (Pitié)	BOUVRAIN (Y.)
— — — (Rothschild)	RAMBERT (P.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	WOLFROMM (R.)
	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	{ ANDRÉ (R.)
	{ BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	{ GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.)
	{ AZERAD (E.)
	{ BOUR (H.)
	{ CAROLI (J.)
	{ DREYFUS (B.)
	{ GROSSIORD (A.)
Médecine	{ LAMBLING (A.)
	{ LAUNAY (Cl.)
	{ PAYET (M.)
	{ PERRAULT (M.)
	{ SIGUIER (F.)
	{ WORMS (R.)
Néphrologie	{ RICHTER (G.)
Neuro-chirurgie	{ LE BEAU (J.)
Neurologie	{ LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	{ PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	{ MADURO (R.)
	{ POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	{ ROYER (P.)
	{ KREIS (B.)
Pneumo-Phthisiologie	{ MEYER (A.)
Rhumatologie	{ DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYBON (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque .	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

A ma mère,

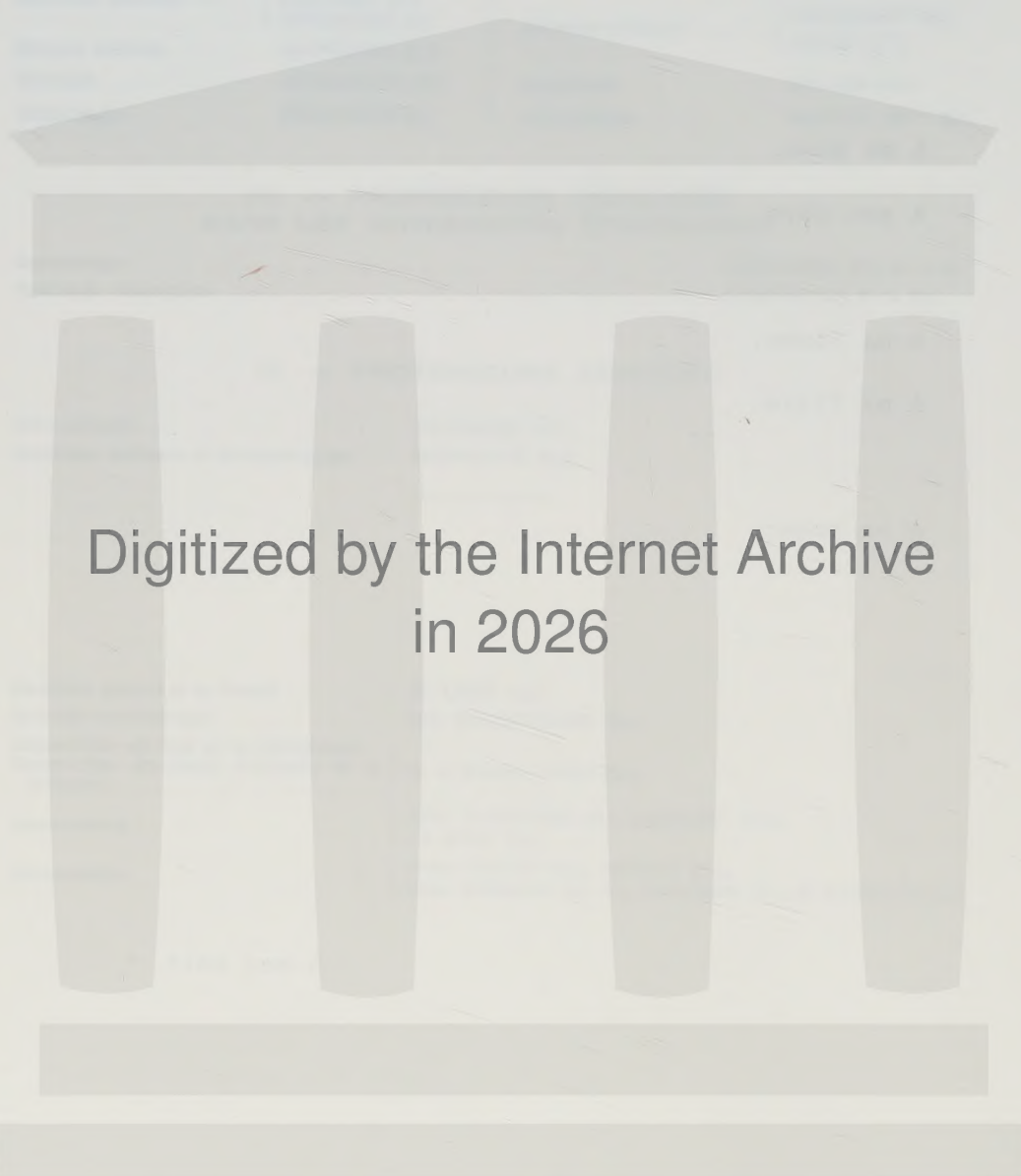
A mon père,

A ma femme,

A ma fille,

A ma soeur,

A mes amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549932_0008

A Monsieur le Professeur J. MALMEJAC

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine
de Paris

Membre correspondant de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Au Docteur Paul PIN

Professeur agrégé des Facultés de Médecine

Biologiste des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu, tout au long de nos
études, nous guider et nous encourager.

Nous le prions de trouver ici l'expres-
sion de notre très vive et très profonde
reconnaissance.

Au Docteur M. COULEON-CADERAS

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

Au Docteur H. COULEON

Ancien Interne des Hôpitaux Psychiatriques de
la Seine

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

Nous les remercions de la bien-
veillance qu'ils nous ont toujours
prodiguée.

Qu'ils veuillent bien accepter le
témoignage de notre gratitude et de
notre respectueux attachement.

A mes Maîtres

de l'Hôpital de Caen

Au Docteur J.P. GUIRAL de TRENQUALYE

Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

Avec toute notre amitié.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA STRUCTURE ET DU ROLE
DES NEUROPEPTIDES EN PHYSIOLOGIE CEREBRALE

La mise en oeuvre de techniques nouvelles permettant l'isolement, la caractérisation, l'étude des groupements terminaux, de la séquence des peptides, a fait progresser la connaissance de la physiologie cérébrale de la neurosécrétion et des régulations endocriniennes.

La première partie de cet exposé constitue une étude des divers neuropeptides, la seconde représente une contribution expérimentale à ce problème.

CHAPITRE I

ETUDE DES NEUROPEPTIDES

On distingue parmi les peptides :

- Les holopeptides, formés de séquences d'acides aminés de la série L.
- Les hétéropeptides possédant en plus de la même séquence des restes glucidiques (glucopeptides),
des restes lipidiques (lipopeptides),
des résidus nucléiques (nucléopeptides),
ou, plus simplement, il existe des peptides dont les acides aminés hydroxylés sont estérifiés par le phosphore. Ils constituent les phosphopeptides.

LES HOLOPEPTIDES

Dans l'étude de ces divers peptides on envisage :

- Les holopeptides de l'étage hypothalamique,
- Les holopeptides de l'étage hypophysaire.

A) HOLOPEPTIDES DE L'ETAGE HYPOTHALAMIQUE

Il s'agit de peptides de poids moléculaire peu élevé, qui interviennent dans la régulation de la sécrétion des hormones hypophysaires selon un servo-mécanisme.

I) CRF. (Corticotrophic releasing factors) ou médiateurs corticotrophes.

En 1955, SAFFRAN (1) et GUILLEMIN (2) constatent qu'un extrait

salin d'hypothalamus a la propriété de provoquer la sécrétion d'ACTH au niveau de l'antéhypophyse.

Ces médiateurs sont au nombre de trois, on distingue en effet :

les α_1 et α_2 CRF,

le β CRF.

Ces divers peptides ont été identifiés par fractionnement sur colonne de dextrane (Sephadex G25) qui les sélectionne d'après leur poids moléculaire. Ajoutons que la vasopressine de la posthypophyse peut jouer le même rôle.

1) L' α_1 CRF

Il contient de la sérine, tyrosine, méthionine, de l'acide glutamique, de l'histidine, de la phénylalanine, du tryptophane, de la glycine, de l'acide aspartique, de la lysine, de la proline, de la valine, de la leucine, de l'alanine et de la thréonine.

Il se différencie de l' α MSH (hormone de l'antéhypophyse à incidence pigmentaire) par la présence des trois derniers acides aminés précités et par l'absence d'arginine.

2) L' α_2 CRF

Il ressemble à l' α MSH dont il est différencié uniquement par le radical substitué en bout de chaîne.

L' α_2 CRF a été aussi isolé dans la neurohypophyse (10).

3) Le β CRF

C'est un peptide basique dont les acides aminés terminaux sont les mêmes que ceux de la lysine-vasopressine. Il contient :

- de l'acide cystéique
- des acides aspartique et glutamique
- de la sérine et de la valine

- de la tyrosine, de la phénylalanine, de la proline
- de l'histidine et de la lysine
- un peu d'alanine, de leucine, de l'isoleucine et de l'arginine.

Les séquences des groupements terminaux sont constitués par l'acétyl-sérine - tyrosine pour le groupement aminé libre initial, par la lysine - glycinamide pour le groupement carboxyl terminal.

II) FSH. RF. (follicle stimulating hormon releasing factor)

Ce facteur intervient sur la sécrétion de l'hormone antéhypophysaire qui détermine la maturation du follicule ovarien de de GRAAF.

Mal identifié du point de vue chimique, il a été mis en évidence par les travaux de IGARASHI (3). KUROSCHIMI (5) a même montré qu'il est inhibé par un autre facteur nommé SME (Stalk median eminence) issu de l'éminence médiane de la tige hypophysaire.

III) LHRF (Luteotrophic hormon releasing factor)

Il s'agit du facteur hypothalamique stimulant la sécrétion de l'hormone hypophysaire qui provoque la synthèse des hormones stéroïques du follicule de de GRAAF et l'ovulation.

GUILLERMIN (7) et RAMIREZ (8) proposent la technique suivante pour l'isoler :

On fait bouillir l'extrait avec une solution chlorhydrique 0,1 N pour éliminer LH, on concentre sous vide, puis on amène à pH 7, en présence d'un tampon phosphate dilué ; on passe sur Sephadex G25, équilibré au préalable par de l'acide acétique normal. Il s'agit d'un petit polypeptide, thermostable, détruit par l'incubation à la pepsine et surtout à la trypsine comme l'a montré MAC CANN (4).

IV) TRF (Thyréotrophic releasing factor)

Le TRF a été identifié par SCHALLY (9).

Chez le mouton il contient 18 acides aminés,
chez le boeuf de 17 à 23, dont la répartition moléculaire est
la suivante :

lysine 2	leucine 2 - 3
histidine 3 - 4	tyrosine 1
arginine 1	acide glutamique 1
thréonine 1 - 2	phénylalanine 1
alanine 0 - 1	proline 1
acide aspartique 0 - 1	valine 1
glycine 0 - 1	sérine 2

V) PIF (Prolactine inhibitor factor)

L'hypothalamus contient en outre ce facteur de régulation qui freine la sécrétion de l'hormone LTH ou prolactine sécrétée par l'antéhypophyse.

Notons la présence dans l'hypothalamus d'un peptide basique, la bradykinine qui est un vaso-constricteur et dont la formule, selon ELLIOTT (52) comprend :

Arginine - proline - proline - glycine - phénylalanine - sérine -
proline - phénylalanine - arginine COOH.

B) HOLO NEUROPEPTIDES DE L'ETAGE HYPOPHYSAIRE

Les hormones de l'antéhypophyse tout en étant de gros polypeptides dont les poids moléculaires évoluent entre 20.000 et 25.000 ne sont cités que pour l'étude des servo-mécanismes.

Ce sont :

le FSH

le LH ou ICSH

le LTH ou prolactine

le STH ou hormone de croissance

le TSH

par ailleurs, TSH, FSH, LH ou ICSH contiennent des résidus glucidiques.

Les neuropeptides qui correspondent rigoureusement aux critères exigés pour les holo-peptides sont respectivement :

- les MSH (melanocyte stimulating hormon)
- l'ACTH
- les hormones de la neurohypophyse.

I) Les MSH.

Une observation de SMITH (11) en 1916 a permis de relier le processus de pigmentation à l'hypophyse. Des expériences de transplantation, l'injection d'extraits hypophysaires ont confirmé cette hypothèse. ZONDECK et KROHN (12) donnent à ce neuropeptide le nom d'interméline. LERNER et coll. (13) (14) ont démontré la structure de l' α MSH représenté par une chaîne peptidique de 13 acides aminés dont le premier acide aminé, la L sérine est acétylée sur la fonction hydroxyle.

ACTH Porc mouton boeuf	Ser 1	Tyr 2	Ser 3	Met-Glu-His-Phe-Arg-Try-Gly 4 5 6 7 8 9 10	Lys 11	Pro 12	Val 13	Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro 14 15 16 17 18 19
α MSH Porc boeuf cheval	CH3CO Ser 1	Tyr 2	Ser 3	Met-Glu-His-Phe-Arg-Try-Gly 4 5 6 7 8 9 10	Lys 11	Pro 12	Val NH2 13	
β MSH Porc	Asp-Glu-Gly-Pro 1 2 3 4	Tyr 5	Lys 6	Met-Glu-His-Phe-Arg-Try-Gly 7 8 9 10 11 12 13	Ser 14	Pro 15	Pro-Lys-Asp 16 17 18	
β MSH Boeuf	Asp-Ser-Gly-Pro 1 2 3 4	Tyr 5	Lys 6	Met-Glu-His-Phe-Arg-Try-Gly 7 8 9 10 11 12 13	Ser 14	Pro 15	Pro-Lys-Asp 16 17 18	
β MSH Cheval	Asp-Glu-Gly-Pro 1 2 3 4	Tyr 5	Lys 6	Met-Glu-His-Phe-Arg-Try-Gly 7 8 9 10 11 12 13	Ser 14	Pro 15	Arg-Lys-Asp 16 17 18	
β MSH Homme	Ala-Glu-Lys-Lys-Asp-Glu-Gly-Pro 1 2 3 4 5 6 7 8	Tyr 9	Arg 10	Met-Glu-His-Phe-Arg-Try-Gly 11 12 13 14 15 16 17	Ser 18	Pro 19	Pro-Lys-Asp 20 21 22	

Figure 1

Fragments de séquence analogue entre ACTH et les MSH hypophysaires

En utilisant le fractionnement sur oxycellulose, l'électrophorèse sur gel d'amidon et la chromatographie à contre courant, on a pu séparer une β MSH dont le point isoélectrique est différent de la précédente (15) (16).

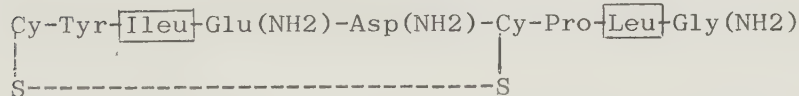
2) ACTH.

L'hypophysectomie entraîne chez toutes les espèces l'atrophie des glandes surrénales ; en revanche l'injection d'extrait hypophysaire provoque l'hypertrophie.

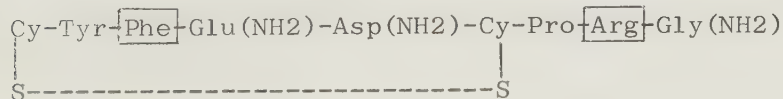
La structure linéaire de l'ACTH comprend 39 acides aminés dont le poids moléculaire correspond à 4.500 ; la sérine et la phénylalanine en constituent respectivement les groupements terminaux NH₂ et COOH (17) (18). (Voir Figure n° 1)

3) NEUROPEPTIDES DE LA POST-HYPOPHYSE

En fait, il convient de préciser que ces peptides, à l'activité physiologique variée, sont synthétisés dans l'hypothalamus et stockés dans le lobe postérieur de l'hypophyse. Il s'agit de 2 hormones formées d'une chaîne de 8 acides aminés qui ne diffèrent que par 2 acides aminés. L'étude de la structure qui a nécessité la contribution de nombreux travaux dont ceux de DU VIGNEAUD (19) (20), ACHER (21), TUPPY (22) a permis de représenter ces hormones par les formules :



Ocytocine



Vasopressine

Ces deux hormones ont à un degré variable, des activités ocyto-
cique, vaso-dilatatrice sur le poulet anesthésié, galactogène,
hypertensive chez le rat, antidiurétique, natriférique et hydro-
osmotique que l'on peut comparer dans le tableau 1 (unité par
mg).

	Ocy- tocique	hypo- tensive	galac- togène	hyper- tensive	anti- diurétique	natri- férique	hydro- osmotique
Ocytocine	500	500	500	7	3	500	500
Vasopressine	30	85	100	600	600	20	40

Tableau 1 - Activités physiologiques respectives de l'Ocy-
tocine et de la vasopressine.

-0-0-0-

LES HETEROPEPTIDES

I) LIPOPEPTIDES

UZMAN (23) (24) isole du cerveau des lipopeptides solubles dans
le mélange chloroforme-éthanol et établit leur composition en
formant des dérivés dinitrobenzéniques substitués. L'auteur
obtient les lipopeptides dont la composition est la suivante :

- a) Leucine, alanine, glycine, acide aspartique, sérine.
- b) Phénylalanine, glycine, alanine, proline, sérine.
- c) Leucine, arginine, phénylalanine, proline, sérine, alanine,
thréonine.

2) PHOSPHATIDOPEPTIDES

LEBARON et coll. (25) décèlent la présence de phosphatidopeptides sous forme d'inositolphosphatides dans le cerveau de rat. L'extrait lyophilisé de cerveau est soumis à une hydrolyse alcaline à 37° pendant 16 heures. On élimine les acides gras et l'acide trichloracétique par l'éther. On sépare les phosphates par la technique à l'hydrogène sulfuré. Il semble que les phosphatido-peptides contiennent des monophospho-inositides.

3) PHOSPHOPEPTIDES

PORCELLATI et CURTI (26) (27) (28) (29) à l'aide de techniques utilisant la chromatographie sur colonne (Colonne ZEOKARB, DOWEX 1) et la chromatographie sur papier, ont identifié des phosphopeptides ; le rapport acide aminé représenté en équivalent leucine sur le phosphore organique exprimé en μ Mole représente 1,50 dans la moelle épinière et 4 dans le cerveau de poulet.

L'hydrolyse révèle la présence de phosphosérine, phosphoéthanolamine, de sérine, d'acide glutamique, de valine, de leucine.

Les Rf de ces phosphopeptides sont représentés dans le tableau suivant :

Butanol, acide acétique, eau (10,6,4)	0,16 - 0,17
Méthylcellosolve, eau (9,1)	0,03
Ethanol, acétate d'ammonium à pH 3, - (16,4)	0,19 - 0,20
Phénol saturé d'eau	
Ethanol	
Ammoniaque concentrée - eau (150,40,10,1)	0,22
Propanol, acide trichloracétique	
Eau, ammoniaque (75,10,20,1)	0,27

Tableau 2

Rf de phosphopeptides de cerveau.

MANDEL et LEDIG (30) (31) étudient la répartition des phosphopeptides dans le cerveau de rat et de boeuf à l'aide de solvants organiques, ils isolent une phase aqueuse et une phase organique. Toutes deux, après lyophilisation, sont soumises, à diverses épreuves d'électrophorèse, de chromatographie sur papier et sur colonne DOWEX 1, ce qui permet de trouver des phosphopeptides homogènes, au nombre de 14 dans la phase alcoolique et de 8 en phase aqueuse.

La liaison phosphorique résulte de l'estérification de la fonction hydroxylée de la L sérine ; on retrouve les mêmes acides aminés dans les divers peptides, c'est-à-dire :

Cystéine, acide aspartique, thréonine, sérine, acide glutamique, proline, glycine, alanine, isoleucine, leucine, tryptophane, phénylalanine, lysine, arginine, histidine.

La teneur en glycine varie de 19 à 39 %, de l'acide glutamique de 8 à 15 %, de la sérine de 7 à 27 %.

La présence d'azote labile en milieu acide montre qu'il s'agit de phosphopeptides amidés.

ORIKABE (32) et coll. en étudiant des réactions de transphosphorégulation catalysée par une protéine kinase cérébrale isolent un phosphopeptide extrait du cerveau de veau dont la teneur en azote est égale à 15,6 % et dont la composition en acides aminés par mg comprend :

acide aspartique	0,44	glycine	0,76
thréonine	0,33	alanine	0,61
sérine	0,40	valine	0,27
a. glutamique	0,67	méthionine	0,04
proline	0,68	isoleucine	0,15
phénylalanine	0,16	leucine	0,35
lysine	0,45	tyrosine	0,08
histidine	0,18	arginine	0,32
ammoniaque	0,22		

C'est la phosphosérine qui constitue l'acide aminé estérifié. ZETLER (33) isole à partir du tissu cérébral de veau des polypeptides qui sont séparés sur alumine et par diverses chromatographies. Ces liaisons sont labilisées par des ferments protéolytiques. Ces polypeptides présentent une action sur l'intestin isolé en provoquant une vaso-dilatation.

-O-O-O-

ROLE DE CES PEPTIDES

Ces peptides ou dérivés sont pour la plupart des hormones, qui, selon MONOD, servent de signaux chimiques entre divers tissus ou organes ; c'est sous l'aspect de leur rôle de régulation que nous les étudions. Le système nerveux central contrôle le fonctionnement hypophysaire par l'intermédiaire de peptides ou médiateurs hypothalamiques, ceux-ci peuvent intervenir dans la biosynthèse des polypeptides endocriniens en levant une répression. Par ailleurs les hormones secrétées par les glandes endocrines de l'organisme inhibent, jusqu'à freination complète, les systèmes hypothalamique et hypophysaire.

Etudions quelques systèmes de régulation :

1°) Fonction gonadotrope femelle.

- a) Cas de F.S.H. et L.H. (F.S.H. : hormone folliculo stimulante, L.H. : hormone de lutéinisation).

Le centre pré mammillaire stimule le développement folliculaire par l'intermédiaire de l'hormone hypophysaire F.S.H.

Ces follicules deviennent progressivement fonctionnels et secrètent des oestrogènes. L'arrivée d'un taux croissant d'oestrogènes au niveau de la région pré-optique facilite la mise en jeu des mécanismes de commande de libération luteotrope. Au moment où cette facilitation coïncide avec

la période de facilitation due à la rythmicité de l'hypothalamus, la libération de L.H. provoque l'ovulation et la formation de corps jaunes. En même temps les oestrogènes freinent la libération de F.S.H. par l'hypophyse. Puis l'inhibition pré optique sur la sécrétion de F.S.H. est réduite par la transformation des follicules en corps jaunes et le taux d'oestrogènes diminue. Le cycle peut recommencer.

Ajoutons que F.S.H. - R.F. est inhibé par un extrait de l'émittance médiane de la tige hypophysaire (stalk median eminence).

b) Cas de la prolactine.

Elle détermine la sécrétion de progestérone par le corps jaune au cours du cycle.

Elle maintient le corps jaune fonctionnel au cours de la grossesse. Elle provoque la sécrétion lactée.

Des expériences de greffe (EVERETT) et de culture (PASTEELS) montrent le rôle inhibiteur direct de l'hypothalamus sur la sécrétion de la prolactine par l'antéhypophyse dû au P.I.F.

Cette inhibition est levée physiologiquement au cours de la grossesse et de l'allaitement. Pour qu'il y ait sécrétion de prolactine par l'hypophyse, il faut qu'il y ait arrêt de l'élaboration de P.I.F. par l'hypothalamus, vraisemblablement sous l'influence des oestrogènes. La succion du mamelon déclenche et entretient la lactation chez l'animal préparé.

On ne retrouve pas de centres de sécrétion à proprement parler mais des zones à dominance fonctionnelle.

2°) La fonction thyroïdienne.

Les lésions de l'hypothalamus antérieur provoquent la diminution de la réaction goitrigène au propylthiouracile (GREEN), la diminution de la fixation d'iode ¹³¹ au niveau du corps thyroïde.

La stimulation de ces structures entraîne une hyperactivité thyroïdienne avec augmentation nette de la sécrétion de T.S.H.

CORTEX CEREBRAL

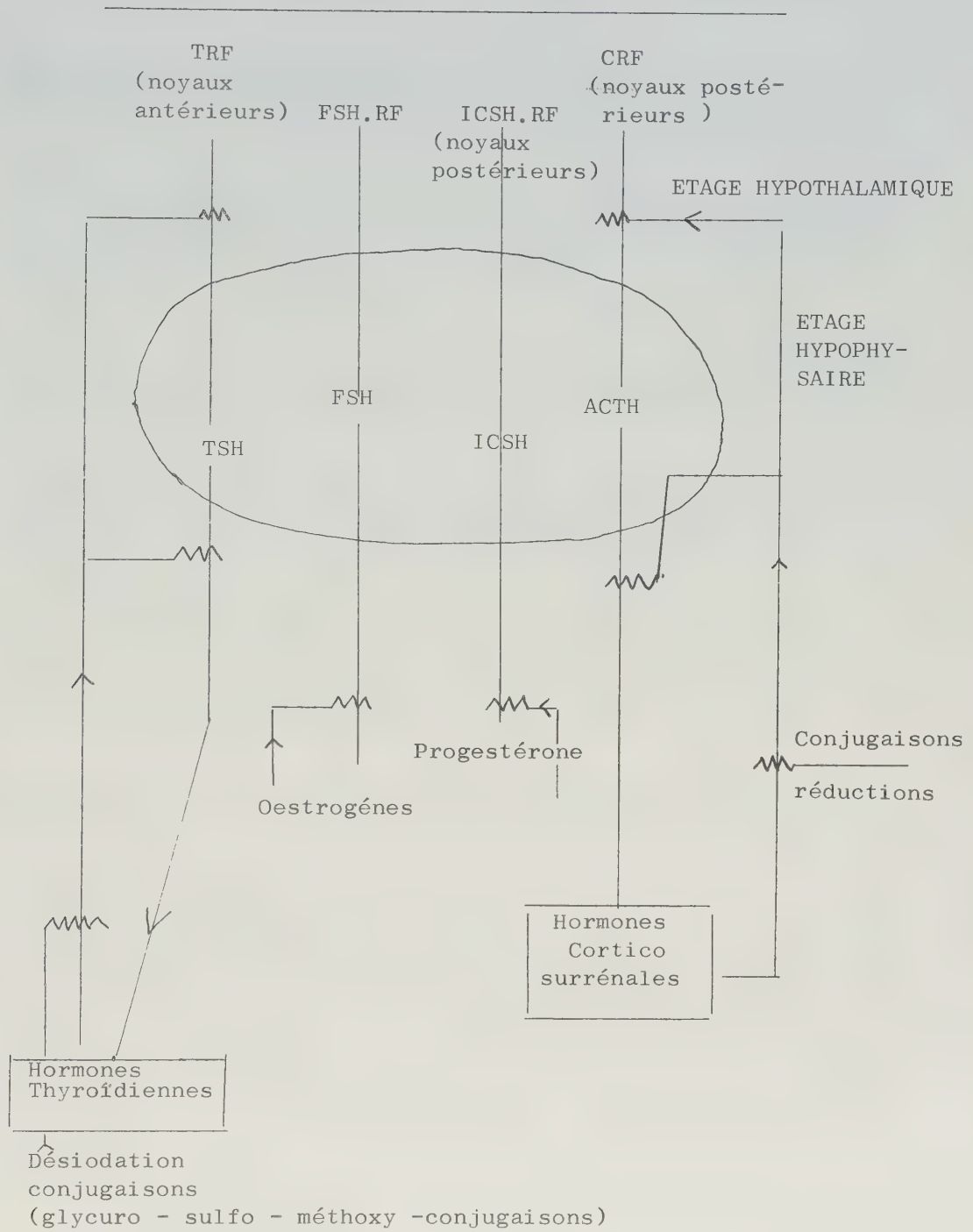


FIGURE 2.
REGULATIONS ENDOCRINIENNES

Les hormones thyroïdiennes constituent un système de servo-mécanisme (feed back) ou d'homéostasie en freinant les étages hypothalamique et hypophysaire.

En revanche la désiodation des hormones et leur conjugaison neutralisent leur action.

3°) La fonction corticotrope.

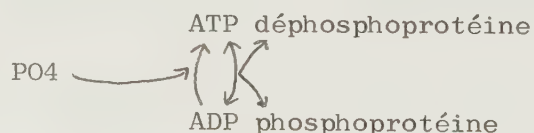
Un mécanisme semblable intervient dans le métabolisme des hormones cortico-surrénales dont les étapes sont :

- La sécrétion des α CRF et β CRF avec participation de la vasopressine ; notons que 0,06 μ g de β CRF donne le même effet que 1,5 μ g d' α_1 ou α_2 CRF.
- La sécrétion d'ACTH entraîne la biosynthèse des hormones cortico-stéroïdes. Ces dernières jouent un rôle régulateur en limitant l'influence des deux étages précités. La conjugaison de ces hormones et leur réduction les inactivent et ne leur permettent plus de participer à la régulation.

Les lipopeptides sont considérés par UZMAN (23) (24) (25), comme les composants d'une protéine de membrane qui se transforme dans la suite en protéine liée à la myéline.

La présence de phosphopeptides dans les extraits de tissus cérébraux peut représenter un fragment des phosphoprotéines qui ont été fréquemment décrites (34 - 50). Ces phosphoprotéines sont réparties dans le cytoplasme, les membranes et les mitochondries ; les auteurs ont observé à l'aide de 32 P que le phosphore présente un taux de renouvellement élevé, activé par la présence des ions potassium. L'adénosine triphosphate (42) semble être le donateur du phosphore. Par ailleurs, une phosphokinase étudiée par LIPMAN (51) et par MATSUI (49) catalyse la réaction :

Phosphorylation
oxydative



Les phosphoprotéines cérébrales semblent jouer le rôle de volant régulateur de la phosphorylation oxydative.

Certains (44) (57) font intervenir ces hétéroprotéines dans les échanges actifs ioniques au niveau des cellules, dans les processus de polarisation et de dépolarisation. Ces expériences requièrent des conditions assez strictes : une concentration d'ATP de 3 mM, la présence de l'ion magnésium et une durée de transfert de plusieurs minutes.

HEALD (38) observe que l'excitation électrique du cortex cérébral du cobaye provoque une augmentation de l'incorporation du phosphore dans les phosphoprotéines.

Les auteurs ont essayé d'isoler les séquences responsables de ces processus dans la molécule de phosphoprotéine et ont isolé des peptides phosphorylés au niveau de la sérine : MANDEL (31) fait intervenir les phosphopeptides amidés dans les réactions d'échanges.

CHAPITRE II

ETUDE EXPERIMENTALE

I) LES TECHNIQUES

a) 1ère méthode.

On prélève trois cervelles de mouton d'un poids total de 300 g, dont on élimine les diverses enveloppes conjonctives. On broie au Blendor en présence de 600 ml d'acide trichloracétique à 7 % ; on centrifuge à froid, puis on remet en suspension le précipité dans 300 ml d'acide trichloracétique à 7 %. On rassemble les liquides surnageants amenés à pH 6 à l'aide d'une solution de soude 3 N.

On précipite à pH 6 à l'aide d'une solution saturée d'acétate neutre de plomb. Le précipité est lavé trois fois par le mélange alcool-éther (I - I). On traite par l'hydrogène sulfuré dont l'excès est éliminé après filtration par barbotage modéré d'air comprimé.

On ajoute 100 mg d'acétate de baryum ; on amène la solution à pH 8 en présence d'une solution saturée d'hydroxyde de baryum. On centrifuge à froid 30 minutes. Le liquide surnageant est amené à pH 6,5 avec de l'acide acétique 2 N. On ajoute deux volumes d'éthanol à 95° ; on laisse une nuit au réfrigérateur ; après centrifugation on traite par le mélange éthanol-éther (I - I) puis par l'éther. On sèche sous vide dans un excicateur sur anhydride phosphorique.

b) 2ème méthode.

On prélève à l'abattoir deux cervelles de veau, débarassées de leurs annexes, que l'on broie au Blendor en présence d'un mélange acétone-butanol à - 20° c ; on centrifuge à - 5° c. Ensuite le précipité est remis en suspension dans le même solvant en chambre froide à - 20° c. On centrifuge à nouveau. On

sèche le précipité avec du papier filtre, puis sous vide en présence d'acide sulfurique concentré. Au bout de quelques jours, on obtient une poudre de couleur ocre dont le poids représente 115 g.

On traite par 3 volumes d'acide trichloracétique à 7 % au Blendor, puis on centrifuge, on reprend le précipité par deux volumes d'acide trichloracétique. On amène à pH 8 avec la soude à 10 % sous agitation, puis on ajoute 30 ml d'acétate de plomb à 20 %. Le précipité est malaxé avec 100 ml d'eau. On verse quelques gouttes d'une solution de carbonate de soude à 10 %, jusqu'à pH 8,2.

On acidifie alors avec de l'acide acétique 5 N ; on ajoute de l'acétate de calcium à 10 % en excès. Le précipité est lavé à plusieurs reprises dans l'alcool, l'alcool éther (I - I), l'éther-acétone (I - I). On laisse sécher sous vide en présence d'anhydride phosphorique. On obtient 250 mg de sel de calcium hydrosoluble dont on élimine le calcium par l'acide oxalique, ou par l'acide sulfurique.

II) ETUDE ANALYTIQUE

a) On dissout le peptide de baryum avec de l'eau distillée dans laquelle on ajoute quelques gouttes d'acide sulfurique à 30 % jusqu'à pH 4. Sur le liquide surnageant, on effectue un dosage de phosphore organique après hydrolyse selon une technique modifiée qui s'apparente à celle de KIRK - BEREMBLUM et qui permet de doser de 1 à 5 µg de phosphore. Le produit à doser est amené à 5 ml, on lui ajoute 0,4 ml de molybdate d'ammonium à 5 % dans de l'acide sulfurique 5 N, puis 3 ml de n Butanol, on agite pendant une minute.

On extrait 2 ml de la phase butanolique additionnée de 0,10 ml d'une solution de chlorure stanneux à 1 pour 200 à partir d'une solution stock contenant 10 g de chlorure stanneux dans 25 ml d'acide chlorhydrique concentré. La dilution s'effectue avec une solution sulfurique normale ; on complète à 5 ml avec de l'éthanol.

On note que 1 ml contient 402 µg soit 13 µM de phosphore organique.

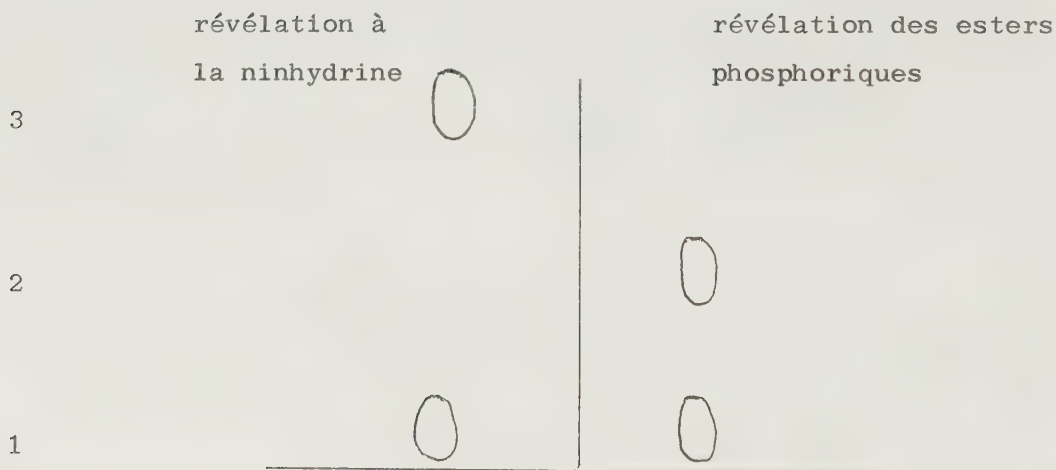
Puis on effectue un chromatogramme selon HANES et ISHERWOOD (54), par chromatographie ascendante en milieu pyridine, éthanol, ammoniac, eau (3,3,3,1) pendant neuf heures.

On pulvérise le révélateur contenant :

5 ml d'acide perchlorique à 60 %
10 ml d'acide chlorhydrique normal
25 ml de molybdate d'ammonium à 4 %
eau q.s.p. 100 ml

On laisse 3 minutes dans une étuve à 80° c puis on place la feuille dans une cuve saturée en hydrogène sulfuré ; les taches de phosphore apparaissent en bleu sur fond chamois.

Une autre partie du chromatogramme est utilisée pour la révélation à la ninhydrine. Le schéma suivant permet de résumer les résultats obtenus :



On observe une tache

	Rf	Ninhydrine	Ester phosphorique
1	0,235	+	+
2	0,40	-	+
3	0,60	+	-

La tache 1 présente des critères analytiques qui permettent d'envisager la possibilité de phosphopeptides.

Pour effectuer une séparation rapide, on effectue une chromatographie préparative sur papier en chromatographie descendante pendant 16 heures, en utilisant le solvant suivant :

Butanol, acide acétique, pyridine, eau (30, 6, 20, 24).

Cette épreuve confirme la précédente ; on obtient dans ce solvant les taches suivantes :

	Rf	Ninhydrine	Ester phosphorique
1	0,103	+	+
2	0,15	+	-
3	0,19	-	+

Notons que les taches d'ester-phosphorique ont été révélées selon deux techniques différentes :

- L'une par hydrolyse avec la solution d'HANES - ISHERWOOD (54) la réduction du complexe phosphomolybdique s'effectue à l'aide d'une source de rayons ultra-violets.

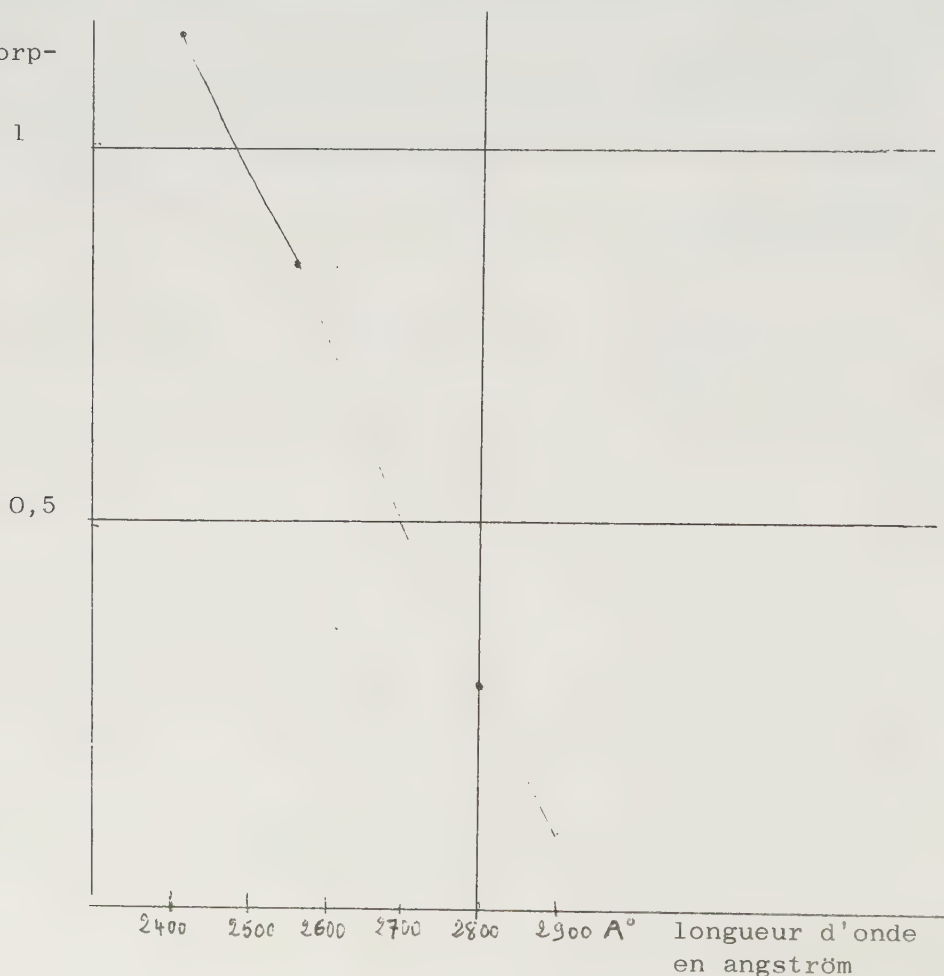
La tache apparaît en bleu sur fond blanc.

- L'autre utilise la technique de ROREM (55) ; on plonge la bande dans une solution de sulfate de quinine à 0,5 % dans l'alcool éthylique pur. Devant une source de rayons ultra-violets, la tache apparaît blanche sur fond bleu fluorescent.

b) On effectue sur un extrait aqueux, le dosage de phosphore organique après hydrolyse de 10' à l'acide perchlorique ; ce test s'avère positif de même que la réaction à la ninhydrine à pH 6,5.

L'étude du spectre ultra-violet d'une solution de phosphopeptide correspondant à 2 milli-équivalents de L. Leucine, est représentée par la figure suivante :

E%
1 cm absorption.



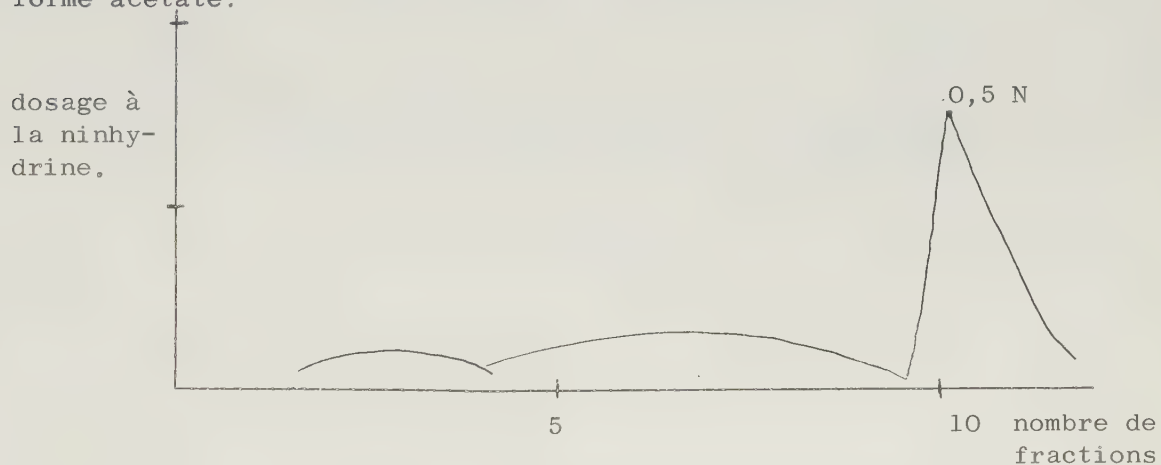
On traite la solution de phosphopeptide, légèrement ambrée avec du charbon activé. Puis on soumet une fraction à l'électrophorèse à haut voltage, pendant 70 minutes (champ de 4000 volts et de 80 milliampères, pH 1,5 tampon formiate).

On divise longitudinalement le papier en deux parties :

- L'une est utilisée pour la révélation à la ninhydrine.
- L'autre est soumise au test des esters phosphoriques comme précédemment ; toutefois, la révélation a été effectuée à l'aide d'une source de rayons ultra-violets.
- On effectue ensuite une autre chromatographie préparative sur papier en utilisant à nouveau le solvant Butanol, acide acétique, pyridine, eau (30,6,20,24) avec bande Rf 0,103 correspondant au double test de la ninhydrine et du phosphore organique.

Cette bande est soigneusement éluée à l'eau puis l'éluat est concentré sous vide.

Lors de la deuxième épreuve de chromatographie sur papier, cette tache se dédouble, de sorte qu'on utilise finalement une séparation sur colonne DOWEX I x 8 de 200 à 400 mesh, forme acétate.



Elution sur DOWEX I x 8 forme acétate 200 - 400 mesh 0,8 x 40, fraction de 10 ml, vitesse 0,ml 5, minute.

Seule la fraction C contient à la fois du phosphore organique et répond au réactif de la ninhydrine.

On effectue sur cette dernière, une fois concentrée :

- 1) Une hydrolyse ménagée en présence d'acide chlorhydrique 2 N au bain marie bouillant pendant 15 heures.
- 2) Une hydrolyse totale en présence d'acide chlorhydrique 6 N à 100° pendant 12 heures.

On utilise une chromatographie ascendante en milieu pyridine, éthanol, ammoniacque, eau (3,3,3,1), puis une chromatographie sur lame mince à support de cellulose. Ces deux tests montrent la présence de L sérine O - Phosphate sur les peptides isolés à partir de cervelles de mouton et de veau.

La chromatographie en milieu phénol, eau, ammoniacque, montre la présence de sérine, thréonine, des acides aspartique et glutamique, de glycine et d'alanine, des traces de cystéine et de proline.

La teneur en sérine et glycine est plus élevée dans le tissu cérébral de veau.

Une dégradation partielle à la trypsine a permis de montrer que la séquence d'un phosphopeptide de cervelle de veau comprend :

glycine - sérine phosphate - acide aspartique.

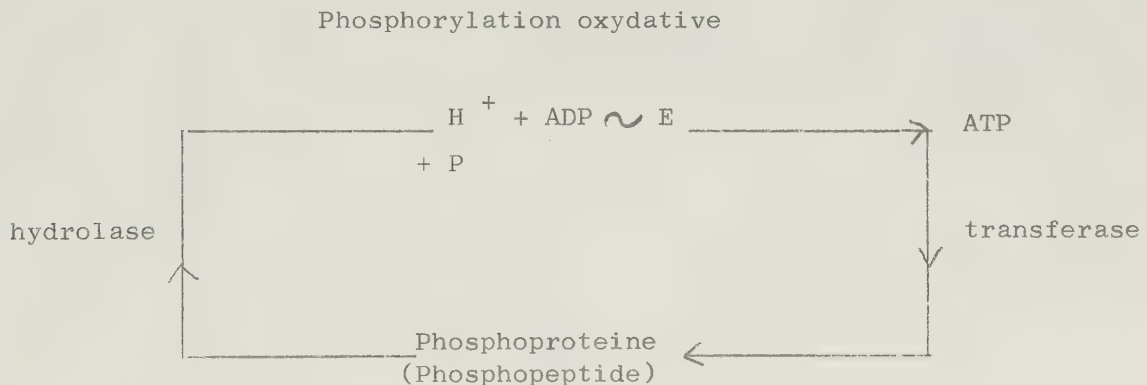
DISCUSSION

Les peptides dont on a exposé les techniques de préparation sont des dérivés phosphorylés que l'on distingue des lipophosphopeptides (56) et des inositolphosphates.

Une étude des propriétés des esters phosphoriques montre les différences qu'il existe dans les divers types d'esters phosphoriques, notamment les acylphosphates bien identifiés dans le tissu cérébral (57) (58) (59) (60) et libérés par alcoolyse (méthanolyse à pH 4). Tableau 3.

Les phosphopeptides que nous avons isolés se distinguent de ceux extraits par MANDEL (30) (31) par la technique différente de préparation d'une part et ensuite par l'absence de glutamine.

On ne peut que soulever des hypothèses sur la présence de tels phosphopeptides qui semblent appartenir aux membranes cellulaires et notamment aux membranes mitochondriales, participant comme phosphoprotéine transitoire (44) (57, 58, 59) à la régulation de la phosphorylation oxydative, mais aussi en même temps comme le souligne BRITTON-CHANCE au mouvement des protons au niveau des membranes mitochondriales selon le schéma :



Ce flux protonique est impliqué dans divers potentiels de la cellule nerveuse et par ailleurs, il faut en tenir compte dans le bilan énergétique de la phosphorylation oxydative.

	Sérine phosphate	Histidine phosphate	Thiophosphate	Acyl phosphate	Phénol phosphate
Hydrolyse alcaline	instable	stable	stable	instable	instable
En milieu acide	stable	instable	instable entre pH 0,5 et 5,5	stable entre pH 2 et 4	instable
Autres propriétés	ninhydrine + phosphate +	réaction de Pauly -		alcolyse méthanolyse	

Tableau n° 3

Tableau comparatif des propriétés de divers esters phosphoriques

CONCLUSIONS

Les peptides jouent un rôle déterminant dans la physiologie cérébrale en intervenant sur la régulation endocrinienne et imposent une stricte homéostasie.

Les phosphopeptides isolés dans notre travail semblent représenter des fragments de phosphoprotéine dont le rôle s'avère multiple dans la solvatation des tissus, dans la régulation de la phosphorylation oxydative ; leur phosphorylation et déphosphorylation successive est liée à la polarisation et dépolarisation, processus physico-chimique qui domine le métabolisme cérébral. Ces processus non seulement contribuent à former et à stocker des liaisons à potentiel hautement énergétique mais interviennent dans les régulations de la protonisation.

BIBLIOGRAPHIE

1. SAFFRAN (M), SCHALLY (A), BENFREY (B).
Endocrinology, 1955, 57, 439.
2. GUILLEMIN (R), JUTISZ (M), SAKIZ (E).
C.R. Soc. Biol. 1963, 256, 504.
3. IGARASHI (M).
Endocrinology, 1964, 74, 446.
4. Mc CANN (S).
An. J. Physiol., 1962, 202, 395.
5. KUROSHIMI (A), ISHIDA (Y), BOWERS (C), SCHALLY (A).
Endocrinology, 1966, 78, 1105.
6. IGARASHI (M), NALLAR (R), Mc CANN (S).
Endocrinology, 1964, 74, 446.
7. JUTISZ (M), de la LLOSA (P), SAKIZ (E), JAMAZAKI (E),
GUILLEMIN (R).
C.R. Soc. Biol. 1963, 157, 235.
8. RAMINEZ (V), NALLAR (R), Mc CANN (S).
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1964, 115, 1072.
9. SCHALLY (A), BOWERS (C), REDDING (T).
Endocrinology, 1966, 78, 726.
10. PRIVAT DE GARILHE (J).
Arch. Exp. Path. Pharmacol., 1963, 245, 184.
11. SMITH (P).
Science, 1916, 44, 280.
12. ZONDEK (B), KROHN (H).
Klin. Woch., 1932, 11, 405.
13. LEE (T), LERNER (A).
J. Biol. Chem., 1956, 221, 943.
14. HARRIS (J), LERNER (A).
Nature 1957, 179, 1346.

15. DIXON (J), LI (C.H.).
Gen. Comp. Endocrinol., 1962, 45, 169.
16. HARRIS (J).
Brit. Med. Bull., 1960, 16, 189.
17. LI (C.H), COLE (R), GESCHWIND (I), RAACKE (I), HARRIS (J),
DIXON (J).
Nature, 1955, 176, 687.
18. LI (C.H), DIXON (J), CHUNG (D).
Bioch. Biophys. Acta, 1961, 46, 324.
19. DU VIGNEAUD (V), RESSLER (C), TRIPPETT (S).
J. Biol. Chem., 1953, 205, 949.
20. DU VIGNEAUD (V), LAWLER (H), POPENOE (E).
J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 4880.
21. ACHER (R), CHAUVET (J), LENCI (M).
Biochim. Biophys. Acta, 1960, 38, 344.
22. TUPPY (H), MICHL (H).
Monatsh. Chem., 1953, 84, 1011.
23. UZMAN (L).
Arch. Biochim. Biophys., 1958, 76, 474.
24. UZMAN (L), RUMLEY (M).
Arch. Biochim. Biophys., 1960, 89, 13.
25. LEBARON (F), KISTLER (J), HAUSER (G).
Biochim. Biophys. Acta, 1960, XLIV, 170.
26. PORCELLATI (G), CURTI (B).
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1962, 38 (24), 1867.
27. PORCELLATI (G), CURTI (B).
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1962, 38 (24), 1872.
28. PORCELLATI (G), CURTI (B).
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1960, 36, 2053.
29. PORCELLATI (G), CURTI (B).
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1963, 39, 115.

30. MANDEL (P), LEDIG (M).
J. Neurochem., 1964, 11, 210.
31. MANDEL (P), LEDIG (M).
Biophys. Biochem. Res. Comm., 1966, 24, 275.
32. ORIKABE (E), MATSUI (H), ISHIKAWA (S), SHIMAZONO (N).
Journal of Biochem. (Japon), 1965, 57, 346.
33. ZETTLER (G).
Arch. Exp. Pathol. Pharmacologie, 1961, 242, 330.
34. VLADIMISOV (G), IVANOVA (T), DRAVDINA (N).
Biokhimiya, 1956, 21, 155.
35. HEALD (P).
Biochem. J., 1957, 66, 659.
36. SHUSUKA HIRANO.
Nippon Seirigaku Zasshi, 1958, 20, 70.
37. TSUKADA (Y), TAKAGAKI (G), HIRANO (S).
J. Biochem. (Tokyo) 1958, 45, 489.
38. HEALD (P).
Biochem. J., 1959, 73, 132.
39. BALASHOVA (E), MASLOVA (M).
Biokhimiya, 1958, 23, 674.
40. HEALD (P).
Biochem. J., 1961, 78, 340.
41. POTOV (I), CIOAIDIA (C), JUVINA (E), SERBAN (A).
Acad. Rep. Populare Romine. Studii Cercetari Endocrinol,
1961, 12, 245.
42. HEALD (P), STANCER (H).
Biochim. Biophys. Acta, 1962, 56, 111.
43. LISSOVSKAYA (N), LIVANOVA (N).
Akad. Nauk SSSR, 1961, 3, 17, 21.
44. AHMED (K), JUDAH (J), WALLGREN (H).
Biochem. Biophys. Acta, 1963, 428-30.

45. HEALD (P).
Proc. Intern. Neurochem. Symp. Varrenna. Italie 1960, 89, 101.
46. ROSE (S).
Biochem. J. 1962, 48, 107 P.
47. FEDOROVA (N), KOMKOVA (A) ZARUBAILLO (T).
Konf. Biokh. Nervonoī Sistemy Akad. Nauk SSSR, 1962, 77 - 80.
48. TREVOR (A), RODNIGHT (R).
Biochem. J., 1965, 95, 883.
49. MATSUI (H), ORIKABE (E), ISHIKAWA (S), SHIMAZONO (N).
Journal of Biochem., 1965, 57, 131.
50. BRIK (I).
Vestnik Leningrad un, Ser, Biol., 1955, 3, 57 - 66.
51. RABINOWITZ (M), LIPMAN (F).
J. Biol. Chem., 1960, 235, 1043.
52. ELLIOTT (D), HORTON (E), LEWIS (G).
Biochem. J., 1961, 78, 60.
53. HEALD (P).
Biochem. J., 1961, 80, 510.
54. HANES (C), ISHERWOOD (F).
Nature 1949, 164, 1107.
55. ROREM (E).
Nature 1959, 183, 1739.
56. ONDARZA (R), AUBANEL (M).
Biochem. Biophys. Acta, 1960, 44, 381.
57. RODNIGHT (R), LAVIN (B).
Biochem. J., 101, 495, 1966.
58. HEMS (D), RODNIGHT (R).
Biochem. J., 101, 516, 1966.
59. RODNIGHT (R), HEMS (D), LAVIN (B).
Biochem. J., 1966, 101, 502.
60. NAGANO (K).
Biochem. Biophys. Res. Comm., 1965, 19, 6

TABLE DES MATIERES

- INTRODUCTION

- CHAPITRE I : ETUDE DES NEUROPEPTIDES :
 - 1) Les holopeptides
 - Holopeptides à l'étage hypothalamique
 - Holoneuropeptides à l'étage hypophysaire
 - 2) Les hétéropeptides
 - 3) Rôle de ces peptides

- CHAPITRE II : ETUDE EXPERIMENTALE :
 - 1) Les techniques
 - 2) Etude analytique
 - 3) Discussion

- CONCLUSIONS

- BIBLIOGRAPHIE

Vu le Doyen

G. BROUET

Vu le Président de Thèse

J. MALMEJAC

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

